

Benzopyranone-beta-D-thioxylosides, method for their preparation and their use.

Publication number: EP0421829

Publication date: 1991-04-10

Inventor: SAMRETH SOTH (FR); BARBEROUSSE VERONIQUE (FR); RENAUT PATRICE RUELLE DE PLOMB (FR); BELLAMY FRANCOIS (FR); MILLET JEAN (FR)

Applicant: FOURNIER INNOVATION SYNERGIE (FR)

Classification:

- **international:** C07D311/12; C07D311/14; C07D311/16; C07D311/18; C07D311/22; C07H17/04; C07H17/07; C07H17/075; C07D311/00; C07H17/00; (IPC1-7): A61K31/70; C07D311/12; C07D311/14; C07D311/16; C07D311/18; C07D311/22; C07H17/04; C07H17/07; C07H17/075

- **european:** C07D311/12; C07D311/14; C07D311/16; C07D311/18; C07D311/22; C07H17/04G; C07H17/07; C07H17/075

Application number: EP19900402403 19900831

Priority number(s): FR19890012452 19890922; FR19900003401 19900316

Also published as:

US5169838 (A1)
SU1838323 (A3)
JP3120292 (A)
IE903414 (A1)
EP0421829 (B1)

[more >>](#)

Cited documents:

EP0290321
EP0133103
EP0051023
EP0130833
EP0221293
[more >>](#)

[Report a data error here](#)

Abstract of EP0421829

The invention relates to the benzopyranone beta -D-thioxyloside compounds of the following formula as new industrial products: in which - one of the substituents R or R' represents an oxygen atom doubly bonded to the ring carbon and the other represents a group R1 - the symbol --- represents a double bond conjugated to the CO group represented by one of the substituents R or R', - X represents a sulphur atom or an oxygen atom, - R1 and R2, which may be identical or different, each represent a hydrogen atom, a C1-C4alkyl group, a halogen atom, a trifluoromethyl group or a phenyl group, it being possible for R1 and R2, considered together and with the benzopyranone group to which they are linked, to form a 7,8,9,10-tetrahydronaphthalene-6-one group or a 1,2,3,4-tetrahydro-9H-xanthen-9-one group; and - Y represents a hydrogen atom or an aliphatic acyl group. <??>These compounds are useful in therapy, in particular as venous antithrombotic agents.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



⑪ Numéro de publication: 0 421 829 A1

⑫

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑬ Numéro de dépôt: 90402403.1

⑮ Int. Cl.⁵: C07H 17/07, C07H 17/075,
C07H 17/04, A61K 31/70,
C07D 311/12, C07D 311/14,
C07D 311/16, C07D 311/18,
C07D 311/22

⑭ Date de dépôt: 31.08.90

⑯ Priorité: 22.09.89 FR 8912452
16.03.90 FR 9003401

15, Boulevard Eugène Spuller
F-21000 Dijon(FR)

Inventeur: Renaut, Patrice, 3, rue de
Plombière

Hauteville - Les Dijon
F-21121 Fontaine Les Dijon(FR)

Inventeur: Bellamy, François
Rue Basse Cédex 11, Saulon la Rue
F-21910 Saulon la Chapelle(FR)

Inventeur: Millet, Jean
15, rue du Tremblot, Corcelles les Citeaux
F-21910 Saulon la Rue(FR)

⑰ Date de publication de la demande:
10.04.91 Bulletin 91/15

⑲ Etats contractants désignés:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

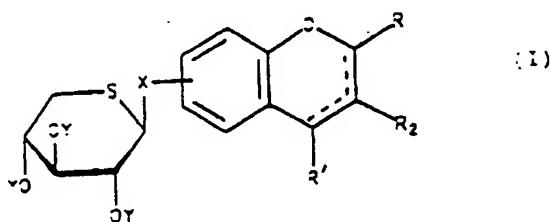
⑳ Mandataire: Clisci, Serge et al
S.A. FEDIT-LORIOT & AUTRES 38, avenue
Hoche
F-75008 Paris(FR)

㉑ Demandeur: FOURNIER INNOVATION ET
SYNERGIE
38, avenue Hoche
F-75008 Paris(FR)

㉒ Inventeur: Samreth, Soth
2, rue de la Deuxième Escadre
F-21600 Longvic(FR)
Inventeur: Barberousse, Véronique

㉓ Nouveaux benzopyranone-beta-D-thioxylosides, leur procédé de préparation et leur utilisation en thérapeutique.

㉔ La présente invention concerne en tant que produits industriels nouveaux les composés benzopyranone- β -D-thioxylosides de formule :



dans laquelle :

- l'un des substituants R ou R' représente un atome d'oxygène doublément lié au carbone cyclique et l'autre représente un groupe R₁,
- le symbole

EP 0 421 829 A1

représente une double liaison conjuguée au groupe CO représenté par l'un des substituants R ou R'.

- X représente un atome de soufre ou un atome d'oxygène,
- R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe phényle, R₁ et R₂, considérés ensemble, pouvant former avec le groupe benzopyranone auquel ils sont liés, un groupe 7,8,9,10-tétrahydrodibenzo[b,d]pyran-6-one ou un groupe 1,2,3,4-tétrahydro-9H-xanthène-9-one ; et,
- Y représente l'atome d'hydrogène ou un groupe acyle aliphatic.

Ces composés sont utiles en thérapeutique notamment en tant qu'agents antithrombotiques veineux.

NOUVEAUX BENZOPYRANONE- β -D-THIOXYLOSIDES, LEUR PROCÉDÉ DE PRÉPARATION ET LEUR UTILISATION EN THÉRAPEUTIQUE.

La présente invention concerne en tant que produits industriels nouveaux, les composés benzopyranone- β -D-thioxylosides de formule I ci-dessous. Elle concerne également leur procédé de préparation et leur utilisation en thérapeutique, en tant qu'agents antithrombotiques veineux.

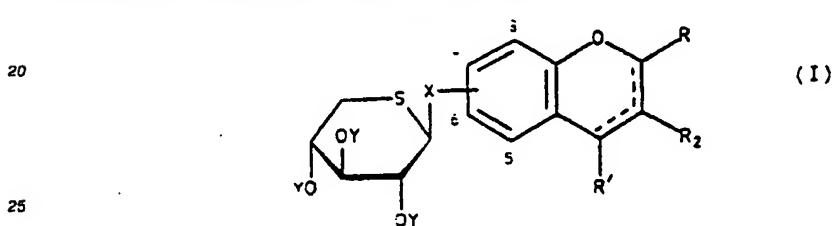
On a déjà proposé dans EP-B-0 051 023 des dérivés de benzoyl-phénol-oxides et d' α -hydroxybenzyl-phénol-oxides en tant qu'agents anti-ulcéraux, anti-agrégants plaquettaires, antithrombotiques et oxygénateurs cérébraux.

On connaît également de EP-A-0 133 103 des benzyl-phénol-oxides utiles en tant qu'agents hypocholestérolémiant et hypolipidémiant, certains de ces composés, en particulier le produit de l'exemple 1, présentant en outre des effets antithrombotiques.

On connaît enfin de EP-A-0 290 321 des dérivés de benzoyl-phénol-thioxylosides, α -hydroxybenzyl-phénol-thioxylosides et benzyl-phénol-thioxylosides proposés en tant qu'agents antithrombotiques.

On vient à présent de trouver que les composés benzopyranone- β -D-thioxylosides selon l'invention, structurellement différents des produits connus de l'art antérieur, sont utiles dans le traitement et la prévention des maladies liées aux troubles circulatoires, notamment en tant qu'agents antithrombotiques veineux.

Les nouveaux produits selon l'invention sont caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi l'ensemble constitué par les benzopyranone- β -D-thioxylosides de formule :

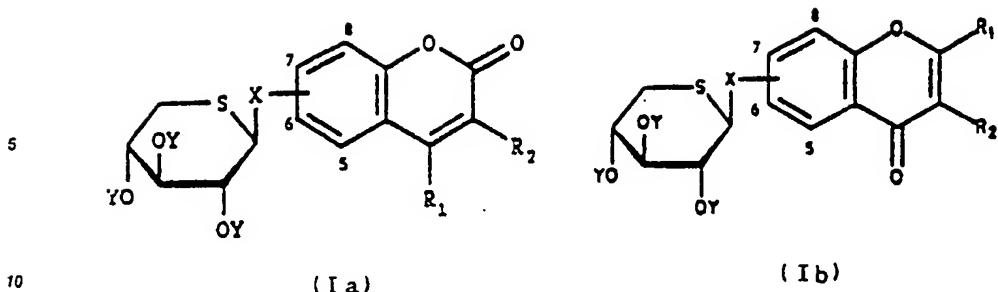


dans laquelle :

- 30 - l'un des substituants R ou R' représente un atome d'oxygène doublément lié au carbone cyclique et l'autre représente un groupe R₁,
 - le symbole

- 35 représente une double liaison conjuguée au groupe CO représenté par l'un des substituants R ou R'.
 - X représente un atome de soufre ou un atome d'oxygène,
 - R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe phényle, R₁ et R₂, considérés ensemble.
 40 pouvant former avec le groupe benzopyranone auquel ils sont liés, un groupe 7,8,9,10-tétrahydrodibenzo-[b,d]pyran-6-one ou un groupe 1,2,3,4-tétrahydro-9H-xanthène-9-one.
 - les positions 5,6,7 et 8 représentent les possibilités de liaison de l'atome X au cycle benzopyranone : et.
 - Y représente l'atome d'hydrogène ou un groupe acyle aliphatique.

En d'autres termes, les nouveaux produits selon l'invention sont caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi l'ensemble constitué par les composés de formules :



dans lesquelles X, R₁, R₂ et Y ont les significations indiquées ci-dessus.

15 Les composés préférés selon l'invention sont les produits de formule I où X est lié en position 7 au cycle benzopyranone et où R₁ et R₂, identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un atome d'halogène ou un groupe phényle.

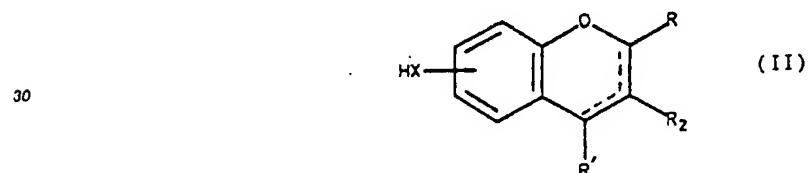
Parmi les groupes acyles aliphatiques qui conviennent selon l'invention, on peut mentionner ceux qui renferment au total 2 à 5 atomes de carbone, le groupe acyle aliphatique préféré étant CH₃CO.

20 Par groupe alkyle en C₁-C₄, on entend ici un reste hydrocarboné, ramifié ou linéaire, contenant 1 à 4 atomes de carbone, le groupe alkyle préféré étant le groupe méthyle.

Par atome d' halogène, on entend ici les atomes de chlore, de fluor et de bromé, l'atome d'halogène préféré étant l'atome de chlore.

Les composés de formule I et les composés acylés correspondants peuvent être préparés selon une réaction de glycosylation caractérisée en ce que :

25 (i) on fait réagir un composé de formule :



35 où X, R, R' et R₂ sont définis comme ci-dessus,
avec un dérivé du thioxylose choisi parmi l'ensemble comprenant :

(i) les halogénures d'acetylthioxylosyle de formule :



45

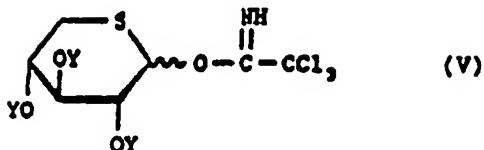
(ii) les thioxyloses peracylés de formule :



55

et,

(iii) les trichloracétimidates d'acetylthioxylosyle de formule :



10 dans lesquelles Hal représente un atome d'halogène tel que Cl ou Br (l'atome de brome étant ici l'atome d'halogène préféré) et Y représente un groupe acyle, notamment un groupe acyle aliphatique comprenant un nombre total d'atomes de carbone de 2 à 5 et de préférence le groupe acétyle, dans un solvant inerte, à raison de 1 mole de II pour environ 0,6 à 1,2 moles de composé III, IV ou V, notamment en présence d'un accepteur d'acide et/ou d'un acide de Lewis, et,

15 11 (ii) si nécessaire, on soumet le composé de formule I ainsi obtenu où Y est un groupe acyle en C₂-C₅ à une réaction de désacylation à une température comprise entre 0 °C et la température de reflux du milieu réactionnel, dans un alcool inférieur en C₁-C₄ (de préférence le méthanol), en présence d'un alcoolate métallique (de préférence le méthylate de magnésium ou le méthylate de sodium), pour obtenir un composé de formule I où Y est H.

16 Les composés III, IV et V peuvent être de configuration α ou β ou sous forme d'un mélange 20 anomérique des deux configurations.

17 Les réactions de glycosylation des composés de formule II ont été conduites, soit au départ du composé III en présence d'un catalyseur comme les sels ou oxydes d'argent, de mercure ou de zinc, soit au départ du composé V en présence d'un acide de Lewis, notamment l'éthérate de trifluorure de bore ou le chlorure de zinc, soit encore au départ du composé IV en présence d'un acide de Lewis.

22 Selon un mode préféré de mise en œuvre de l'invention, on préconise de condenser 1 mole du composé de formule II avec environ 1,1 à 1,2 moles d'halogénure d'acetylthioxylosyle III dans un solvant inerte choisi parmi les solvants polaires ou apolaires (comme par exemple le diméthylformamide, le tétrahydrofurane, le dioxane, l'acetonitrile, le nitrométhane, le benzène, le toluène, les xylènes et leurs mélanges), en présence de cyanure mercurique.

27 On utilisera avantageusement le bromure de 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio-D-xylopyranosyle dans un mélange benzène/nitrométhane 1/1 (v/v) ou le dichloréthane, en présence de 1,1 à 1,3 moles de cyanure mercurique, à une température comprise entre 0 °C et la température de reflux du milieu réactionnel, de préférence à environ 40-50 °C, pendant 1 heure à 4 jours.

32 Selon un deuxième mode préféré de mise en œuvre de l'invention, on préconise de condenser 1 mole du composé de formule II avec environ 1,1 à 1,2 moles d'halogénure d'acetylthioxylosyle III dans un solvant inerte (comme par exemple le dichlorométhane ou l'acetonitrile) en présence d'imidazolate d'argent et de chlorure de zinc.

37 On utilisera avantageusement le bromure de 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio-D-xylopyranosyle dans du dichlorométhane ou un mélange dichlorométhane/acetonitrile en présence de 1,5 à 1,7 moles d'imidazolate d'argent et de 2 à 2,2 moles de chlorure de zinc, à une température comprise entre 0 °C et la température de reflux du milieu réactionnel, de préférence à environ 40-60 °C, pendant 24 à 48 heures.

42 Selon un troisième mode préféré de mise en œuvre de l'invention, on préconise de condenser 1 mole du composé de formule II avec environ 0,6 à 1 mole d'halogénure d'acetylthioxylosyle III dans un solvant inerte (comme par exemple le toluène et/ou l'acetonitrile) en présence d'oxyde de zinc.

47 On utilisera avantageusement le bromure de 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio-D-xylopyranosyle dans un mélange toluène/acetonitrile, en présence de 0,5 à 1,2 moles d'oxyde de zinc, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du milieu réactionnel, de préférence à environ 40-60 °C, pendant 18 à 48 heures.

52 Selon un quatrième mode préféré de mise en œuvre de l'invention, on préconise de condenser 1 mole du composé de formule II, avec environ 1,1 à 1,3 moles de trichloracétimidate d'acetylthioxylosyle dans un solvant inerte (comme par exemple le dichlorométhane ou l'acetonitrile) en présence d'éthérate de trifluorure de bore ou de chlorure de zinc.

57 On utilisera avantageusement le trichloracétimidate de 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- α -D-xylopyranosyle dans du dichlorométhane, en présence de 0,1 à 0,4 mole d'éthérate de trifluorure de bore en solution dans du dichlorométhane ou de l'acetonitrile, ou en présence de chlorure de zinc, à une température comprise entre -40 °C et la température ambiante (15-25 °C), de préférence à environ -20 °C à 0 °C, pendant 1 à 5 heures.

62 La réaction de glycosylation conduit dans tous les cas à un mélange des isomères de configuration α et β en proportions variables.

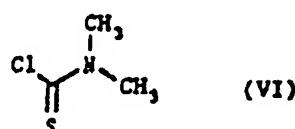
L'isomère de configuration β est isolé selon les méthodes connues de l'homme de l'art, comme par exemple la cristallisation fractionnée ou la chromatographie, notamment la "flash chromatography" [i.e. chromatographie sur colonne de silice et sous pression selon la technique décrite par W.C. STILL et al. dans J. Org. Chem. (1978), 42 (N° 14) 2923].

5 Les dérivés obtenus sont soumis, le cas échéant, à une désacylation, plus particulièrement à une désacétylation, qui est réalisée à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du milieu réactionnel dans un alcool inférieur en C₁-C₄, en présence de l'alcoolate métallique correspondant. De préférence, on choisira le méthanol comme alcool inférieur et le méthanolate de sodium ou de magnésium comme alcoolate métallique.

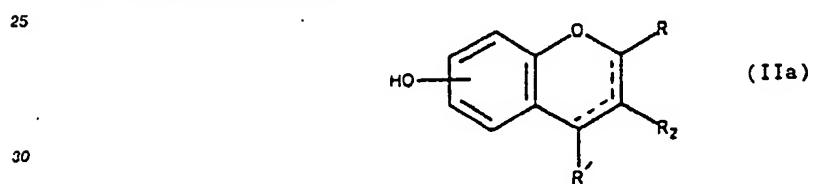
10 La réaction de désacylation peut éventuellement être conduite après glycosylation sans isoler le composé acylé intermédiaire formé.

On peut également réaliser la réaction de désacylation par voie enzymatique, par exemple par action de l'estérase de foie de porc.

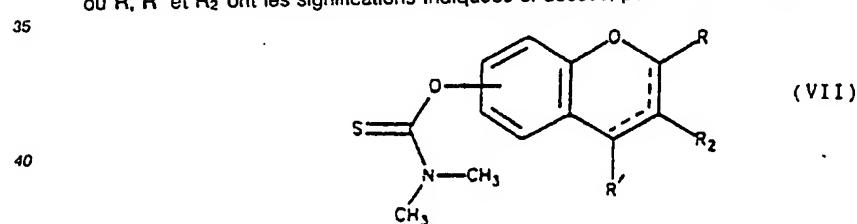
15 Pour accéder aux composés intermédiaires de formule II où X = S on préconise :
(i) de condenser, en milieu basique fort, le chlorure de diméthyl-amino-thiocarbamoyle, de formule :



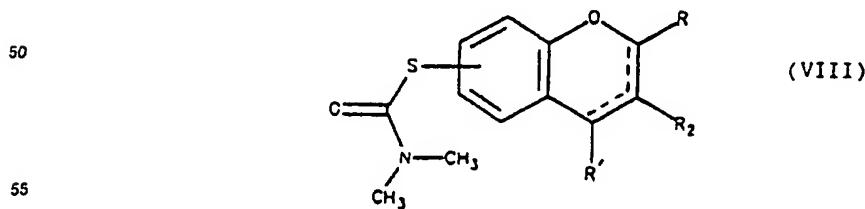
sur un composé de formule :



où R, R' et R₂ ont les significations indiquées ci-dessus, pour obtenir un composé de formule :



45 où R, R' et R₂ ont les significations indiquées ci-dessus.
(ii) soumettre le composé de formule VII ainsi obtenu à un réarrangement de Newmann (J. Org. Chem. (1966) 31, p 3980), par chauffage, pour obtenir un composé de formule :



où R, R' et R₂ ont les significations indiquées ci-dessus,

(iii) traiter le composé de formule VIII ainsi obtenu par un alcoolate métallique, de préférence le méthanolate de sodium ou de magnésium, dans un alcool inférieur en C₁-C₄, de préférence le méthanol, le diméthylformamide ou le dioxane pour obtenir un composé de formule II où X = S.

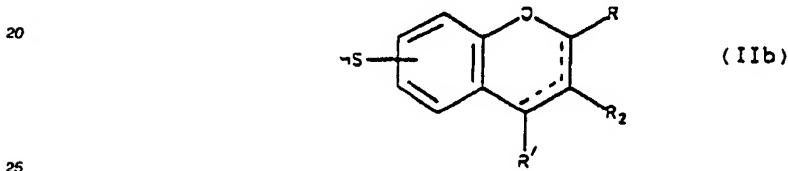
5 On peut également accéder aux composés intermédiaires de formule II où X = S, R représente un atome d'oxygène doublément lié au carbone cyclique, R' représente un groupe R₁ et le symbole

10 représente une double liaison conjuguée au groupe CO représenté par le substituant R, par substitution nucléophile d'un composé halogénobenzopyran-2-one approprié selon la méthode décrite par L. TESTAFERRI dans Tetrahedron Letters Vol. 21 p. 3099-3100 (1980).

Le composé intermédiaire 2-éthyl-7-hydroxy-4H-1-benzopyran-4-one est un composé nouveau et constitue un des objets de l'invention.

15 Les composés intermédiaires de formule II où X = S sont des composés nouveaux à l'exception du 7-mercaptop-3-phényl-2H-1-benzopyran-2-one décrit dans GB-A-1154272.

Les composés de formule :



dans laquelle :

30 - l'un des substituants R ou R' représente un atome d'oxygène doublément lié au carbone cyclique et l'autre représente un groupe R₁,
- le symbole

35 représente une double liaison conjuguée au groupe CO représenté par l'un des substituants R ou R',
- R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe phényle, à l'exception du groupe 3-phényle quand R représente un atome d'oxygène doublément lié au carbone cyclique, R' représente l'atome d'hydrogène, le groupe SH est lié en position 7 et le symbole

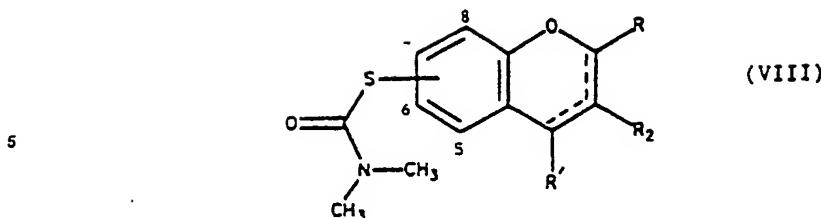
40

45 représente une double liaison conjuguée au groupe CO représenté par le substituant R, R₁ et R₂ considérés ensemble, pouvant former avec le groupe benzopyranone auquel ils sont liés un groupe 7,8,9,10-tétrahydrodibenzo[b,d]pyran-6-one ou un groupe 1,2,3,4-tétrahydro-9H-xanthène-9-one,
- les positions 5, 6, 7, et 8 représentent les possibilités de liaison de l'atome de soufre au cycle benzopyranone,
constituent donc un autre objet de l'invention.

50 Les composés intermédiaires de formule VIII sont des composés nouveaux.

Les composés de formule :

55



- 10 dans laquelle :
- R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe phényle, R₁ et R₂ considérés ensemble, pouvant former avec le groupe benzopyranone auquel ils sont liés un groupe 7,8,9,10-tétrahydrodibenz-[b,d]pyran-6-one ou un groupe 1,2,3,4-tétrahydro-9H-xanthène-9-one,
- 15 - les positions 5, 6, 7 et 8 représentent les possibilités de liaison de l'atome de soufre au cycle benzopyranone,
- constituent donc au autre objet de l'invention.

20 Selon l'invention, on propose une composition thérapeutique caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé choisi parmi l'ensemble constitué par les produits de formule I. Bien entendu, dans une telle composition l'ingrédient actif intervient en quantité thérapeutiquement efficace.

25 Les composés de formule I sont utiles en thérapeutique en tant qu'agents antithrombotiques. Ils sont notamment utiles dans la prévention et le traitement des troubles de la circulation veineuse.

30 Selon l'invention, on préconise l'utilisation d'une substance appartenant à l'ensemble des composés de formule I pour l'obtention d'un médicament antithrombotique destiné à une utilisation thérapeutique vis-à-vis des troubles de la circulation veineuse.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention seront mieux compris à la lecture qui va suivre, d'exemples de préparations, nullement limitatifs, donnés à titre d'illustration, et de résultats d'essais pharmacologiques.

35 Dans les exemples de préparation qui suivent, les composés ont été nommés en précisant la configuration α ou β quand ladite configuration a été déterminée. Lorsque la configuration n'est pas indiquée, cela signifie que le produit correspondant est un mélange anomérique des configurations α et β dans des proportions qui n'ont pas été déterminées.

35

PREPARATION I

40 Obtention du 4-éthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- β -D-xylopyranoside (exemple 1a)

45 Une suspension de 2.28 g (12.10⁻³ mole) de 4-éthyl-7-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one, de 4.7 g (13.2.10⁻³ mole) de bromure de 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio-D-xylopyranosyle et de tamis moléculaire 0,4 nm, dans 125 ml de toluène et 120 ml d'acétonitrile, est maintenue sous agitation, en présence de 3.28 g (24.10⁻³ mole) de chlorure de zinc et de 4.2 g (14.10⁻³ mole) d'imidazolate d'argent, à l'abri de la lumière, sous atmosphère inerte. Après chauffage à 55 °C pendant 24 h, on filtre le mélange réactionnel sur cérite^R - sous atmosphère inerte. Le filtrat est lavé au moyen d'une solution d'acide (i.e. silice diatomée pour filtration) dans l'acétate d'éthyle. Le filtrat est lavé au moyen d'une solution d'acide chlorhydrique 1N, d'une solution de soude 1N puis d'une solution saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur gel de silice en éluant au moyen d'un mélange acétate d'éthyle/toluène 1/6 (vv) et précipitation dans l'éther, on obtient 0,93 g (rendement : 17 %) du produit attendu.

F = 189 °C

[α]_D²⁰ = -73,8° (c = 0,25 ; CHCl₃)

En opérant de façon analogue on a préparé les produits suivants :

55

4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- β -D-xylopyranoside (exemple 2a)

5 F = 179-184 °C
 $[\alpha]_D^{20} = -47,9^\circ$ (c = 0,33 ; CHCl₃)

4-trifluorométhyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- β -D-xylopyranoside (exemple 3a)

10 F = 184 °C
 $[\alpha]_D^{20} = +29,2^\circ$ (c = 0,55 ; CHCl₃)

4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-8-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- β -D-xylopyranoside (exemple 4a)

15 F = 220-223 °C
 $[\alpha]_D^{23} = -121,9^\circ$ (c = 0,21 ; CHCl₃)

20 2-oxo-4-propyl-2H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- β -D-xylopyranoside (exemple 5a)

F = 165-167 °C
 $[\alpha]_D^{20} = -71,2^\circ$ (c = 0,11 ; CHCl₃)

25 4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-5-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- β -D-xylopyranoside (exemple 6a)

F = 167 °C
 $[\alpha]_D^{22} = -81^\circ$ (c = 0,15 ; CHCl₃)

30 4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- β -D-xylopyranoside (exemple 16a)

F = 193 °C
 $[\alpha]_D^{20} = -72^\circ$ (c = 0,5 ; CHCl₃)

3-chloro-4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- β -D-xylopyranoside (exemple 17a)

40 F = 227 °C
 $[\alpha]_D^{20} = -50,7^\circ$ (c = 0,27 ; CHCl₃)

45 4-méthyl-2-oxo-3-phényl-2H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- β -D-xylopyranoside (exemple 18a)

F = 210 °C
 $[\alpha]_D^{27,5} = -56,5^\circ$ (c = 0,1 ; CHCl₃)

50 4-(1-méthylethyl)-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- β -D-xylopyranoside (exemple 19a)

55 F = 144-145 °C
 $[\alpha]_D^{30} = -26,4^\circ$ (c = 0,1 ; CH₃OH)

2-méthyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- β -D-xylopyranoside (exemple 20a)

5 F = 188 °C
 $[\alpha]_D^{23} = -77,4^\circ$ (c = 0,47 ; CHCl₃)

2-éthyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- β -D-xylopyranoside (exemple 21a)

10 F = 150-151 °C
 $[\alpha]_D^{21} = -64^\circ$ (c = 0,54 ; CHCl₃)

2,3-diméthyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- β -D-xylopyranoside (exemple 22a)

15 F = 203-205 °C
 $[\alpha]_D^{21} = -65^\circ$ (c = 0,6 ; CHCl₃)

2-méthyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-6-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- β -D-xylopyranoside (exemple 24a)

20 F = 168-180 °C
 $[\alpha]_D^{25} = -81,9^\circ$ (c = 0,3 ; CHCl₃)

25 4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- β -D-xylopyranoside (exemple 25a)

F = 215 °C
 $[\alpha]_D^{24} = -62^\circ$ (c = 0,51 ; CHCl₃)

30 3-bromo-2-méthyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- β -D-xylopyranoside (exemple 28a)

35 F = 192-194 °C
 $[\alpha]_D^{21} = -54^\circ$ (c = 0,54 ; CHCl₃)

PREPARATION II

40 Obtention du 4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-5-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-1,5-dithio- β -D-xylopyranoside
(exemple 7a)

45 Une suspension de 420 mg (2,2.10⁻³ mole) de 5-mercaptop-4-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one, de 970 mg (2,7.10⁻³ mole) de bromure de 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio-D-xylopyranosyle, de 550 mg (2,2.10⁻³ mole) de cyanure mercurique et de tamis moléculaire 0,4 nm dans 50 ml de nitrométhane et 50 ml de benzène est maintenue sous agitation à 45 °C sous atmosphère inerte pendant 24 h. Le mélange réactionnel est alors filtré sur Céelite® dans l'acétate d'éthyle. Le filtrat est lavé au moyen d'une solution d'acide chlorhydrique 1N, d'une solution de soude 1N, puis d'une solution saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium et évaporé sous pression réduite. On obtient, après purification par chromatographie sur gel de silice en éluant au moyen d'un mélange acétate d'éthyle/toluène 1/5 (v/v) puis précipitation dans l'éther 250 mg (rendement : 25 %) du produit attendu.

50 F = 187 °C
 $[\alpha]_D^{22} = +34,5^\circ$ (c = 0,11 ; CHCl₃)
55 En opérant de façon analogue on a préparé les produits suivants :

4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-8-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-1,5-dithio- β -D-xylopyranoside (exemple 9a)

F = 205 °C
 $[\alpha]_D^{23} = + 86,25^\circ$ (c = 0,3 ; CHCl₃)

5 4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-1,5-dithio-β-D-xylopyranoside (exemple 10a)

F = 139-140 °C
 $[\alpha]_D^{23} = - 66,13^\circ$ (c = 0,3 ; CHCl₃)

10 7,8,9,10-tétrahydro-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pyran-3-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-1,5-dithio-β-D-xylopyranoside (exemple 15a)

15 F = 191 °C
 $[\alpha]_D^{23} = + 14,5^\circ$ (c = 0,3 ; CHCl₃)

2-méthyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-1,5-dithio-β-D-xylopyranoside (exemple 23a)

20 F = 171 °C
 $[\alpha]_D^{21} = + 54,3^\circ$ (c = 0,14 ; CHCl₃)

25 2,3-diméthyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-1,5-dithio-β-D-xylopyranoside (exemple 26a)

30 F = 169-173 °C
 $[\alpha]_D^{30} = + 55,5^\circ$ (c = 0,38 ; CHCl₃)

35 2-éthyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-1,5-dithio-β-D-xylopyranoside (exemple 27a)

F = 85-90 °C
 $[\alpha]_D^{20} = + 58^\circ$ (c = 0,5 ; CHCl₃)

PREPARATION III

40 Obtention du 4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-1,5-dithio-β-D-xylopyranoside (exemple 8a)

Un mélange de 8 g (41.6.10⁻³ mole) de 7-mercaptopropanoate de méthyle, de 17,7 g (50.10⁻³ mole) de bromure de 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio-α-D-xylopyranosyle et de 3,4 g (42.10⁻³ mole) d'oxyde de zinc dans 180 ml de toluène et 180 ml d'acétonitrile est chauffé pendant 12 heures à 45 °C. 45 Après filtration sur Céelite® et lavage du résidu obtenu au moyen d'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée au moyen d'un solution d'acide chlorhydrique 1N, puis d'une solution de soude 1N et enfin d'une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique obtenue est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. On obtient, après précipitation par addition d'éther éthylique, 14,2 g 50 (rendement : 73 %) d'une poudre jaune.

F = 168 °C.
 $[\alpha]_D^{22} = 46,4^\circ$ (c = 0,7 ; CHCl₃)
 En opérant de façon analogue on a préparé les produits suivants :

55 4-trifluorométhyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-1,5-dithio-β-D-xylopyranoside (exemple 11a)

F = 184 °C
 $[\alpha]_D^{23} = + 80,25^\circ$ (c = 0,5 ; CHCl₃)

5 3-chloro-4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-1,5-dithio- β -D-xylopyranoside
 (exemple 12a)

10 F = 160-162 °C
 $[\alpha]_D^{23} = + 70,2^\circ$ (c = 0,5 ; CHCl₃)

4-éthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-1,5-dithio- β -D-xylopyranoside (exemple 13a)

15 F = 153 °C
 $[\alpha]_D^{23} = + 28,11^\circ$ (c = 0,5 ; CHCl₃)

2-oxo-4-propyl-2H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-1,5-dithio- β -D-xylopyranoside (exemple 14a)

20 F = 137 °C
 $[\alpha]_D^{23} = + 31,17^\circ$ (c = 0,5 ; CHCl₃)

PREPARATION IV

25 Obtention du 4-éthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 5-thio- β -D-xylopyranoside (exemple 1)

A une solution de 0,45 g (0,97.10⁻³ mole) de 4-éthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- β -D-xylopyranoside dans 5 ml de méthanol, on ajoute 60 µl de méthylate de sodium (8 % de Na (p/v) dans le méthanol). Après 24 h sous agitation à température ambiante le milieu réactionnel est neutralisé par addition de résine Amberlite® IR 120H⁺, solubilisé avec du tétrahydrofurane, filtré, traité au noir animal. Les solvants sont évaporés sous pression réduite puis après lyophilisation, on obtient 0,285 g (rendement : 87 %) du produit attendu.

30 F = 192 °C
 $[\alpha]_D^{20} = - 69^\circ$ (c = 0,21 ; diméthylsulfoxyde)
 En opérant de façon analogue on a préparé les produits suivants :

40 4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl 5-thio- β -D-xylopyranoside (exemple 2)

F = 109-113 °C
 $[\alpha]_D^{20} = - 63,3^\circ$ (c = 0,24 ; diméthylsulfoxyde)

45 4-trifluorométhyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 5-thio- β -D-xylopyranoside (exemple 3)

F = 210-213 °C
 $[\alpha]_D^{20} = + 34,1^\circ$ (c = 0,5 ; CH₃OH)

50 4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-8-yl 5-thio- β -D-xylopyranoside (exemple 4)

F = 120-125 °C
 $[\alpha]_D^{20} = - 16^\circ$ (c = 0,12 ; diméthylsulfoxyde)

2-oxo-4-propyl-2H-1-benzopyran-7-yl 5-thio- β -D-xylopyranoside (exemple 5)

5 $F = 192^\circ C$
 $[\alpha]_D^{24} = -61,3^\circ$ ($c = 0,15$; diméthylsulfoxyde)

5 4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-5-yl 5-thio- β -D-xylopyranoside (exemple 6)

10 $F = 184-188^\circ C$
 $[\alpha]_D^{23} = -85,2^\circ$ ($c = 0,11$; diméthylsulfoxyde)

10 4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-5-yl 1,5-dithio- β -D-xylopyranoside (exemple 7)

15 $F = 203^\circ C$
 $[\alpha]_D^{22} = +28,3^\circ$ ($c = 0,12$; CH_3OH)

15 4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 1,5-dithio- β -D-xylopyranoside (exemple 8)

20 $F = 216^\circ C$
 $[\alpha]_D^{23} = -19,4^\circ$ ($c = 0,3$; diméthylsulfoxyde)

25 4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-8-yl 1,5-dithio- β -D-xylopyranoside (exemple 9)

25 $F = 178^\circ C$
 $[\alpha]_D^{23} = -61,5^\circ$ ($c = 0,2$; diméthylsulfoxyde)

30 4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl 1,5-dithio- β -D-xylopyranoside (exemple 10)

30 $F = 182^\circ C$
 $[\alpha]_D^{20} = +6,9^\circ$ ($c = 0,6$; tétrahydrofurane)

35 4-trifluorométhyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 1,5-dithio- β -D-xylopyranoside (exemple 11)

40 $F = 178-180^\circ C$
 $[\alpha]_D^{25} = +40,8^\circ$ ($c = 0,26$; CH_3OH)

40 3-chloro-4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 1,5-dithio- β -D-xylopyranoside (exemple 12)

45 $F = 230^\circ C$
 $[\alpha]_D^{22} = +32,7^\circ$ ($c = 0,3$; diméthylsulfoxyde)

45 4-éthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 1,5-dithio- β -D-xylopyranoside (exemple 13)

50 $F = 184^\circ C$
 $[\alpha]_D^{25} = +0,6^\circ$ ($c = 0,3$; tétrahydrofurane)

55 2-oxo-4-propyl-1H-1-benzopyran-7-yl 1,5-dithio- β -D-xylopyranoside (exemple 14)

55 $F = 176-178^\circ C$
 $[\alpha]_D^{25} = +3,0^\circ$ ($c = 0,3$; tétrahydrofurane)

7,8,9,10-tétrahydro-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pyran-3-yl 1,5-dithio- β -D-xylopyranoside (exemple 15)

F = 182-183 °C
 $[\alpha]_D^{22} = + 20,6^\circ$ (c = 0,3 ; diméthylsulfoxyde)

5

4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 5-thio- β -D-xylopyranoside (exemple 16)

F = 190-206 °C
 $[\alpha]_D^{20} = - 72^\circ$ (c = 0,5 ; diméthylsulfoxyde)

3-chloro-4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 5-thio- β -D-xylopyranoside (exemple 17)

F = 208-210 °C
 $[\alpha]_D^{20} = - 22,9^\circ$ (c = 0,24 ; diméthylsulfoxyde)

4-méthyl-2-oxo-3-phényl-2H-1-benzopyran-7-yl 5-thio- β -D-xylopyranoside (exemple 18)

F = 188-200 °C
 $[\alpha]_D^{22} = - 59,2^\circ$ (c = 0,12 ; CH₃OH)

25 4-(1-méthylethyl)-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 5-thio- β -D-xylopyranoside (exemple 19)

F = 186-190 °C
 $[\alpha]_D^{22} = - 74,3^\circ$ (c = 0,14 ; CH₃OH)

30 2-méthyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl 5-thio- β -D-xylopyranoside (exemple 20)

F = 193-195 °C
 $[\alpha]_D^{22} = - 92^\circ$ (c = 0,5 ; méthanol)

35

2-éthyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl 5-thio- β -D-xylopyranoside (exemple 21)

F = 130-137 °C
 $[\alpha]_D^{21} = - 84^\circ$ (c = 0,54 ; méthanol)

2,3-diméthyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl 5-thio- β -D-xylopyranoside (exemple 22)

45 F = 177-194 °C
 $[\alpha]_D^{21} = - 88,6^\circ$ (c = 0,45 ; tétrahydrofurane)

2-méthyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl 1,5-dithio- β -D-xylopyranoside (exemple 23)

50 F = 194-196 °C
 $[\alpha]_D^{22} = + 19,1^\circ$ (c = 0,2 ; diméthylsulfoxyde)

55 2-méthyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-6-yl 5-thio- β -D-xylopyranoside (exemple 24)

F = 108 °C (décomposition : 200-240 °C)
 $[\alpha]_D^{25} = - 107,7^\circ$ (c = 0,3 ; méthanol)

4-oxo-2-phényl-4H-1-benzopyran-7-yl 5-thio- β -D-xylopyranoside (exemple 25)

F = 222 °C
[α]_D²⁰ = - 90 ° (c = 0,5 ; tétrahydrofurane)

5

2,3-diméthyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl 1,5-dithio- β -D-xylopyranoside (exemple 26)

F = 204-208 °C
10 [α]_D²⁰ = + 28,3 ° (c = 0,35 ; méthanol)

2-éthyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl 1,5-dithio- β -D-xylopyranoside (exemple 27)

15 F = 155 °C
[α]_D²⁰ = + 26,2 ° (c = 0,53 ; méthanol)

3-bromo-2-méthyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-7-yl 5-thio- β -D-xylopyranoside (exemple 28)

20 F = 135-138 °C
[α]_D²¹ = - 43 ° (c = 0,5 ; diméthylsulfoxyde)

25 PREPARATION V

Obtention du diméthylthiocarbamate de O-(4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-5-yl)

30 A une suspension de 1 g ($5,7 \cdot 10^{-3}$ mole) de 5-hydroxy-4-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one dans 10 ml d'eau et 10 ml d'acétone, on ajoute sous atmosphère Inerte, 410 mg ($7,3 \cdot 10^{-3}$ mole) de potasse. Après 10 minutes à température ambiante, on additionne à 0 °C, 770 mg ($6,2 \cdot 10^{-3}$ mole) de chlorure de diméthylthiocarbamoyle dans 10 ml d'acétone. On maintient sous agitation pendant 2 heures à température ambiante puis après évaporation de l'acetone, on précipite le dérivé attendu dans l'eau. On obtient 1,35 g (rendement : 90 %) du produit attendu.

35 F = 166-168 °C

En opérant de façon analogue on a préparé les produits regroupés dans les tableaux III et IV ci-après.

40 PREPARATION VI

Obtention du diméthylthiocarbamate de S-(4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-5-yl)

45 Une solution de 3,7 g ($14 \cdot 10^{-3}$ mole) de diméthylthiocarbamate de O-(4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-5-yl) dans 50 ml de 1,2,3,4-tétrahydronaphthalène est maintenue à 220 °C pendant 14 heures. Après refroidissement le produit attendu est précipité dans l'éther. Les cristaux obtenus sont rincés au cyclohexane et on obtient 2,95 g (rendement : 80 %) du produit attendu.

50 F = 129 °C

En opérant de façon analogue on a préparé les produits regroupés dans les tableaux V et VI ci-après.

PREPARATION VII

55 Obtention de l'ester méthylique de l'acide 3-(2-hydroxy-6-(diméthylamino carbonyl thio)phényl)-2-buténoïque

A une solution de 2 g ($7,6 \cdot 10^{-3}$ mole) de diméthylthiocarbamate de S-(4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-5-yl) dans 20 ml de méthanol, on ajoute sous atmosphère inerte 4,4 ml de méthylate de sodium (8 % de Na (p/v) dans le méthanol). Après 4 heures à température ambiante le milieu réactionnel est hydrolysé sur un mélange glace/acide chlorhydrique et le précipité formé est filtré. On obtient 1,7 g (rendement : 76 %) du produit attendu.

5 F = 152 °C

PREPARATION VIII

10

Obtention du 7-mercaptopro-4-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

A une solution de 1 g ($3,4 \cdot 10^{-3}$ mole) de l'ester méthylique de l'acide 3-(2-hydroxy-6-(diméthylamino carbonyl thio)phényle)-2-buténique dans 10 ml de diméthylformamide anhydre, on ajoute, à 60 °C, 4 ml de méthylate de sodium (8 % de Na (p/v) dans le méthanol). Après 6 heures à 60 °C, le milieu réactionnel est hydrolysé sur un mélange acide chlorhydrique/glace. On obtient 0,550 g (rendement : 85 %) du produit attendu.

F = 136 °C

20

PREPARATION IXObtention du 7-mercaptopro-4-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

Sous atmosphère d'azote, 26,3 g (0,1 mole) de diméthylthiocarbamate de S-(4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl) sont mis en suspension dans 300 ml de méthanol. On ajoute, à température ambiante, 0,2 mole de méthylate de sodium (solution à 8 % de Na (p/v) dans le méthanol) et on chauffe à 45 °C pendant 4 heures. On contrôle en chromatographie sur couche mince en éluant avec un mélange acétate d'éthyl/toluène 1/4 (v/v) la disparition du produit de départ. Après refroidissement, le milieu réactionnel est hydrolysé sur un mélange glace/acide chlorhydrique concentré et après 30 minutes d'agitation le précipité obtenu est filtré puis lavé à l'eau. Après séchage sur P₂O₅, on obtient 19,2 g (rendement ≈ 100 %) du produit attendu.

35 F = 132 °C

En opérant de façon analogue on a préparé les produits regroupés dans les tableaux VII et VIII ci-après.

PREPARATION X

40

Obtention de la 2-éthyl-7-(1-oxopropoxy)-3-(1-oxopropyl)-4H-1-benzopyran-4-one

On maintient pendant 20 heures sous atmosphère inerte à une température de 170 °C une solution de 45 5 g ($32,2 \cdot 10^{-3}$ mole) de 1-(2,4-dihydroxyphényle) éthanone et de 4 g ($48,8 \cdot 10^{-3}$ mole) d'acétate de sodium dans 40 ml d'anhydride de l'acide propanoïque. On hydrolyse le mélange réactionnel en présence de bicarbonate de sodium et le produit est extrait au moyen d'acétate d'éthyle puis lavé au moyen d'eau. La phase organique obtenue est séchée sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Après addition de toluène on évapore à nouveau sous pression réduite les solvants restants. Après purification par chromatographie sur gel de silice en éluant au moyen d'un mélange hexane/acétate d'éthyle 6/1 (v/v) on obtient 2 g (rendement : 20 %) du produit attendu.

F = 84 °C

55 PREPARATION XIObtention de la 2-éthyl-7-hydroxy-4H-1-benzopyran-4-one

On maintient à une température de 150° C pendant 9 heures une suspension de 6,5 g ($21,5 \cdot 10^{-3}$ mole) de 2-éthyl-7-(1-oxopropoxy)-3-(1-oxopropyl)-4H-1-benzopyran-4-one et de 5 g ($47 \cdot 10^{-3}$ mole) de carbonate de sodium dans 85 ml d'eau. On hydrolyse le mélange réactionnel au moyen d'une solution d'acide chlorhydrique 1N. Le produit est extrait au moyen d'acétate d'éthyle. Après purification par chromatographie sur gel de silice au moyen d'un mélange éther/dichlorométhane 1/2 (v/v) on obtient 2,45 g (rendement : 61 %) du produit attendu.

F = 189° C

10 PREPARATION XII

Obtention de la 7-acétyl-3-bromo-2-méthyl-4H-1-benzopyran-4-one

A une solution de 8,8 g ($40 \cdot 10^{-3}$ mole) de 7-acétyl-2-méthyl-4H-1-benzopyran-4-one dans 80 ml d'acide acétique on ajoute à 60° C sous atmosphère inerte, 77,5 ml d'une solution de brome à 10 % dans l'acide acétique. Le mélange réactionnel est maintenu 2 heures à 60° C puis est laissé 12 heures au repos. On concentre sous pression réduite puis on neutralise le résidu au moyen d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. On extrait au moyen d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau jusqu'à pH neutre, séchée sur sulfate de magnésium et concentré à sec. Après chromatographie sur gel de silice en éluant au moyen d'un mélange dichlorométhane/méthanol 12/1 (v/v) on obtient 2,3 g (rendement : 19 %) du produit attendu.

F = 124° C

25 PREPARATION XIII

Obtention de la 3-bromo-7-hydroxy-2-méthyl-4H-1-benzopyran-4-one

A une suspension de 2,3 g ($7,7 \cdot 10^{-3}$ mole) de 7-acétyl-3-bromo-2-méthyl-4H-1-benzopyran-4-one dans 40 ml de méthanol, on ajoute 2,2 ml de méthanolate de sodium (8 % de Na (pvv) dans le méthanol) sous atmosphère inerte. Après 30 minutes le mélange réactionnel est hydrolysé par une solution glacée d'acide chlorhydrique. Le précipité formé est filtré puis lavé jusqu'à pH neutre. On obtient ainsi 1,9 g (rendement : 96 %) du produit attendu.

F = 305-310° C (décomposition)

De façon non limitative, on a consigné un certain nombre de composés suivant l'invention dans les tableaux I et II ci-après.

L'activité anti-thrombotique des produits selon l'invention a été mise en évidence selon le protocole opératoire de thrombose veineuse suivant :

On réalise une stase veineuse sous hypercoagulation selon la technique décrite par WESSLER et al. (J. Applied Physiol. 1959, p. 943-948). L'agent hypercoagulant utilisé est, comme dans la technique décrite par J. HAUPMAN et al. (Thrombosis and Haemostasis 43 (2) 1980, P. 118), une solution de facteur X activé (Xa) fourni par la société dite Flow Laboratories (71 Knat pour 12,5 ml de sérum physiologique).

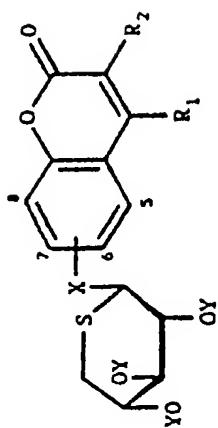
L'étude est réalisée sur des rats mâles Wistar, non à jeun, de 250 à 280 g répartis en lots de 10 animaux chacun. Les produits à tester sont administrés per os, en suspension dans le PEG 400. Une thrombose est induite 4 heures après ce traitement et le thrombus formé est prélevé et pesé.

Les résultats obtenus à la dose de 3 mg/kg p.o. ont été consignés dans les tableaux I et II.

50

55

TABLEAU I



Exemple	X	Position	R ₁	R ₂	Y	$\times d'$ inhibition à 3 mg/kg
I a	O	7	-CH ₂ -CH ₃	-H	-COCH ₃	65
1	O	7	-CH ₂ -CH ₃	-H	-H	87
2 a	O	6	-CH ₃	-H	-COCH ₃	53
2	O	6	-CH ₃	-H	-H	81
3 a	O	7	-CF ₃	-H	-COCH ₃	47
3	O	7	-CF ₃	-H	-H	80
4 a	O	8	-CH ₃	-H	-COCH ₃	51
4	O	8	-CH ₃	-H	-H	52
5 a	O	7	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-H	-COCH ₃	46
5	O	7	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-H	-H	26
6 a	O	5	-CH ₃	-H	-COCH ₃	-

5 10 15 20 25 30 35 40 45 50

55

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

TABLEAU 1. (suite)

Exemple	X	Position	R ₁	R ₂	Y	% d'inhibition à 3 mg/kg
6	O	5	-CH ₃	-H	-H	42
7a	S	5	-CH ₃	-H	-COCH ₃	-
7	S	5	-CH ₃	-H	-H	38
8a	S	7	-CH ₃	-H	-COCH ₃	65
8	S	7	-CH ₃	-H	-H	46
9a	S	8	-CH ₃	-H	-COCH ₃	-
9	S	8	-CH ₃	-H	-H	31
10a	S	6	-CH ₃	-H	-COCH ₃	32
10	S	6	-CH ₃	-H	-H	37
11a	S	7	-CF ₃	-H	-COCH ₃	-
11	S	7	-CF ₃	-H	-H	36
12a	S	7	-CH ₃	-Cl	-COCH ₃	32
12	S	7	-CH ₃	-Cl	-H	65
13a	S	7	-CH ₂ -CH ₃	-H	-COCH ₃	58
13	S	7	-CH ₂ -CH ₃	-H	-H	54

TABLEAU I (suite)

Exemple	X	Position	R ₁	R ₂	Y	$\chi d'$ inhibition à 3 mg/kg
14a	S	7	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-H	-COCH ₃	25
14	S	7	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-H	-H	43
15a	S	7	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	-COCH ₃	-COCH ₃	23
15	S	7	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	-H	-H	31
16a	O	7	-CH ₃	-COCH ₃	-COCH ₃	63
16	O	7	-CH ₃	-H	-H	63
17a	O	7	-CH ₃	-Cl	-COCH ₃	67
17	O	7	-CH ₃	-Cl	-H	64
18a	O	7	-CH ₃	-COCH ₃	-COCH ₃	20
18	O	7	-CH ₃	-H	-H	43

5 10 15 20 25 30 35 40 45 50

55

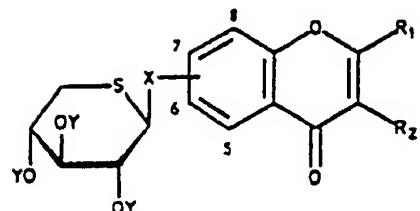
TABLEAU I (fin)

Exemple	X	Position	R ₁	R ₂	Y	X d'inhibition à 3 mg/kg
19a 19	O O	7 7	-CH(CH ₃) ₂ -CH(CH ₃) ₂	-H -H	-COCH ₃ -H	- 36
A	produit de comparaison décrit à l'exemple 1 de EP-A-0133103					
B	produit de comparaison décrit à l'exemple 97 de EP-B-0051023					
C	produit de comparaison décrit à l'exemple 3 de EP-A-0290321					

Notes : (1) produit testé à 12,5 mg/kg p.o.

(2) produit testé à 3 mg/kg p.o.

TABLEAU II



n° exemple	X	Position	Y	R ₁	R ₂	% d'inhibition à 3 mg/kg
20a	O	7	-COCH ₃	-CH ₃	-H	20
20	O	7	-H	-CH ₃	-H	53
21a	O	7	-COCH ₃	-C ₂ H ₅	-H	42
21	O	7	-H	-C ₂ H ₅	-H	70
22a	O	7	-COCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	66
22	O	7	-H	-CH ₃	-CH ₃	36
23a	S	7	-COCH ₃	-CH ₃	-H	-
23	S	7	-H	-CH ₃	-H	26
24a	O	6	-COCH ₃	-CH ₃	-H	-
24	O	6	-H	-CH ₃	-H	36
25a	O	7	-COCH ₃	-C ₆ H ₅	-H	-
25	O	7	-H	-C ₆ H ₅	-H	28
26a	S	7	-COCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-
26	S	7	-H	-CH ₃	-CH ₃	27
27a	S	7	-COCH ₃	-C ₂ H ₅	-H	23
27	S	7	-H	-C ₂ H ₅	-H	26

TABLEAU II (fin)

5

10

exemple	X	Position	Y	R ₁	R ₂	% d'inhibition
28a	O	7	-COCH ₃	-CH ₃	-Br	25
28	O	7	- H	-CH ₃	-Br	49
A	Produit de comparaison décrit à l'exemple 1 de EP-A-0 133 103					14(1)
B	Produit de comparaison décrit à l'exemple 97 de EP-B-0 051023					5,5(1)
C	Produit de comparaison décrit à l'exemple 3 de EP-A-0 290 321					20(2)

35 Notes : (1) produit testé à 12,5 mg/kg p.o.
 (2) produit testé à 3 mg/kg p.o.

40

45

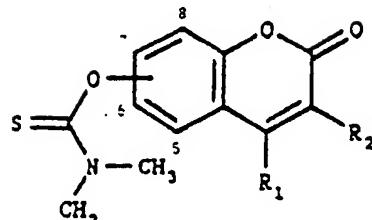
50

55

TABLEAU III

5

10



15

20

25

30

35

Position	R ₁	R ₂	F (°C)
5	-CH ₃	-H	166-168
7	-CH ₃	-H	216
8	-CH ₃	-H	194
6	-CH ₃	-H	164
7	-CF ₃	-H	160
7	-CH ₃	-Cl	184,5
7	-CH ₂ -CH ₃	-H	158-160
7	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	-H	118-120
7 (1)	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		159-160

40

Note : (1) diméthylthiocarbamate de O-(7,8,9,10-tétrahydro-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pyran-3-yl)

45

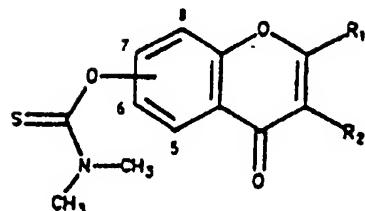
50

65

TABLEAU IV

5

10



15

20

25

30

Position	R ₁	R ₂	F (°C)
7	-CH ₃	-H	137
7	-CH ₃	-CH ₃	160
7	-CH ₂ -CH ₃	-H	140

35

40

45

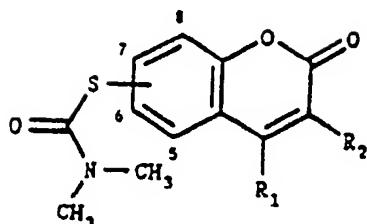
50

55

TABLEAU V

5

10



15

20

25

30

35

Position	R ₁	R ₂	F (°C)
5	-CH ₃	-H	129
7	-CH ₃	-H	154
8	-CH ₃	-H	154
6	-CH ₃	-H	137
7	-CF ₃	-H	138
7	-CH ₃	-Cl	229
7	-CH ₂ -CH ₃	-H	124
7	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	-H	99-100
(1)			132
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -			

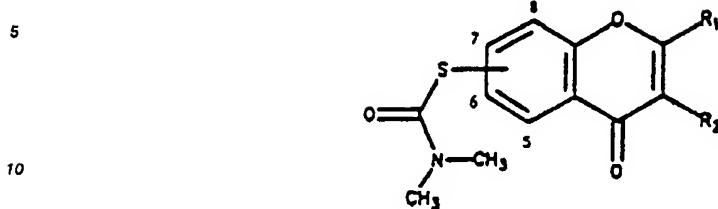
40

Note : (1) diméthylthiocarbamate de S-(7,8,9,10-tétrahydro-6-oxo-6H-dibenzo[b,d]pyran-3-yl)

45

50

55

TABLEAU VI

15

Position	R ₁	R ₂	F (°C)
7	-CH ₃	-H	164
7	-CH ₃	-CH ₃	138
7	-CH ₂ -CH ₃	-H	116

30

35

40

45

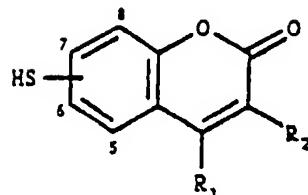
50

55

TABLEAU VII

5

10



15

20

25

30

35

Position	R ₁	R ₂	F (°C)
7	-CH ₃	-H	136
	-CH ₃	-H	132
8	-CH ₃	-H	114-115
	-CH ₃	-H	138-140
6	-CF ₃	-H	115
	-CH ₃	-Cl	153
7	-CH ₂ -CH ₃	-H	152
	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	-H	88-89
7 (1)	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		139

40

Note : (1) 7,8,9,10-tétrahydro-3-mercaptop-6H-dibenzo[b,d]pyran-6-one

45

50

55

TABLEAU VIII

15

POSITION	R1	R2	F (°C)
7	-CH ₃	-H	120
7	-CH ₃	-CH ₃	122
7	-CH ₂ -CH ₃	-H	74

20

25

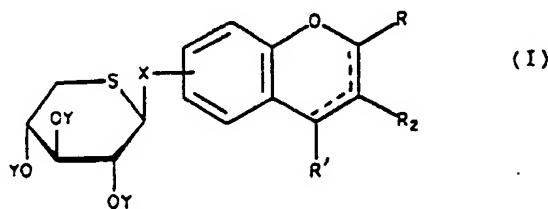
30

Revendications

1. composé oside caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble comprenant les benzopyranone- β -D-thioxylosides de formule :

35

40



45

dans laquelle :

- l'un des substituants R ou R' représente un atome d'oxygène doublément lié au carbone cyclique et l'autre représente un groupe R₁,
- le symbole

50

— — —

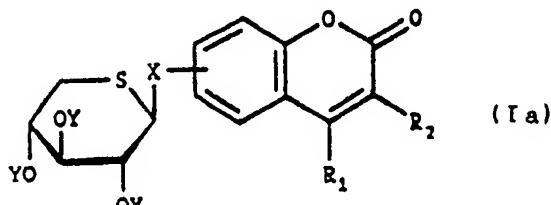
représente une double liaison conjuguée au groupe CO représenté par l'un des substituants R ou R'.

55

- X représente un atome de soufre ou un atome d'oxygène,
- R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₆, un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe phényle, R₁ et R₂, considérés ensemble, pouvant former avec le groupe benzopyranone auquel ils sont liés, un groupe 7,8,9,10-tétrahydrodibenzo-[b,d]pyran-8-one ou un groupe 1,2,3,4-tétrahydro-9H-xanthène-9-one ; et,

- Y représente l'atome d'hydrogène ou un groupe acyle aliphatic en C₂-C₅.
 2. Composé oside selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble comprenant les benzopyran-2-one- β -D-thioxylosides de formule :

5

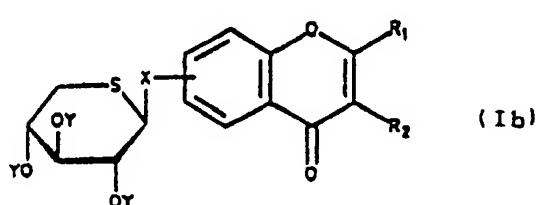


10

dans laquelle :

- X représente un atome de soufre ou un atome d'oxygène.
 - R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe phényle, R₁ et R₂, considérés ensemble, pouvant former avec le groupe benzopyran-2-one auquel ils sont liés, un groupe 7,8,9,10-tétrahydrodibenz-[b,d]pyran-6-one ; et,
 20 - Y représente l'atome d'hydrogène ou un groupe acyle aliphatic.
 3. Composé oside selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble comprenant les benzopyran-4-one- β -D-thioxylosides de formule :

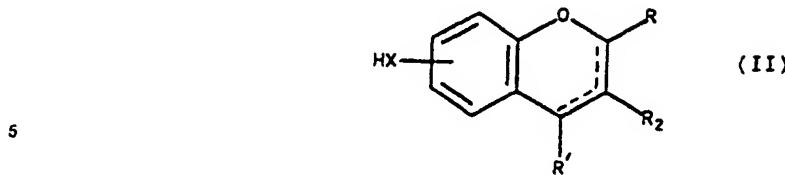
25



30

dans laquelle :

- X représente un atome de soufre ou un atome d'oxygène,
 - R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe phényle, R₁ et R₂, considérés ensemble, pouvant former avec le groupe benzopyran-4-one auquel ils sont liés, un groupe 1,2,3,4-tétrahydro-9H-xanthène-9-one ; et,
 40 - Y représente l'atome d'hydrogène ou un groupe acyle aliphatic en C₂-C₅.
 4. Composé oside selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que X est lié en position 7 au cycle benzopyranone et R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un atome d'halogène ou un groupe phényle.
 5. Composé oside selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que Y représente le groupe CH₃O.
 6. 4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 1,5-dithio- β -D-xylopyranoside.
 7. 3-chloro-4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 1,5-dithio- β -D-xylopyranoside.
 8. 4-éthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl 5-thio- β -D-xylopyranoside.
 9. Composition thérapeutique caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé oside selon l'une quelconque des revendications 1 à 8.
 50 10. Utilisation d'une substance selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, pour l'obtention d'un médicament antithrombotique destiné à une utilisation thérapeutique vis-à-vis des troubles de la circulation veineuse.
 55 11. Procédé de préparation d'un benzopyranone- β -D-thioxyloside de formule I selon la revendication 1 caractérisé en ce que :
 (i) on fait réagir un composé de formule :



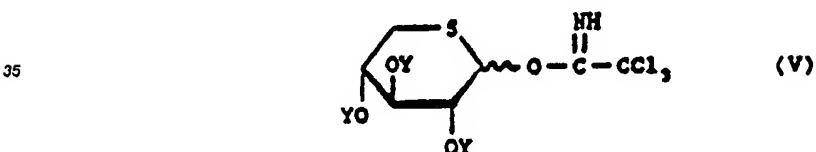
10 où X, R, R' et R₂ sont définis comme ci-dessus,
avec un dérivé du thioxylose choisi parmi l'ensemble comprenant :
(i) les halogénures d'acetylthioxylosyle de formule :



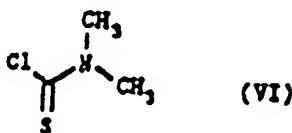
20 (ii) les thioxyloses peracylés de formule :



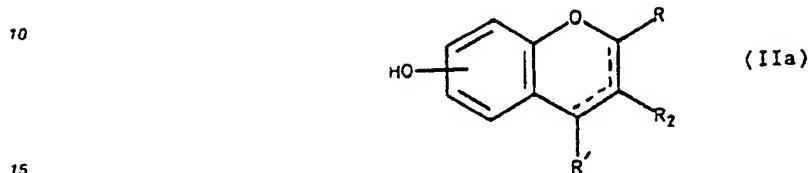
30 et,
(iii) les trichlororacétimides d'acetylthioxylosyle de formule :



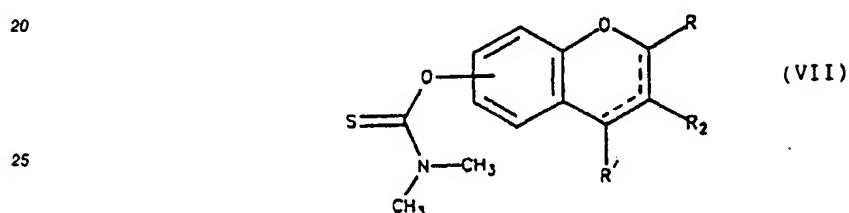
40 dans lesquelles Hal représente un atome d'halogène tel que Cl ou Br (l'atome de brome étant ici l'atome d'halogène préféré) et Y représente un groupe acyle aliphatique en C₂-C₅,
dans un solvant inert, à raison de 1 mole de II pour environ 0,6 à 1,2 moles de composé III, IV ou V, en présence d'un accepteur d'acide et/ou d'un acide de Lewis et,
45 (ii) si nécessaire, on soumet le composé de formule I ainsi obtenu où Y est un groupe acyle aliphatique en C₂-C₅ à une réaction de désacylation à une température comprise entre 0 °C et la température de reflux du milieu réactionnel, dans un alcool inférieur en C₁-C₄ (de préférence le méthanol) en présence d'un alcoolate métallique (de préférence le méthylate de magnésium ou le méthylate de sodium), pour obtenir un composé de formule I où Y est H.
50 12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en outre par le fait que le composé de formule II où X représente l'atome de soufre intervenant au stade (i) est préparé selon les étapes suivantes :
a) condensation, en milieu basique fort du chlorure de diméthylaminothiocarbamoyle de formule :



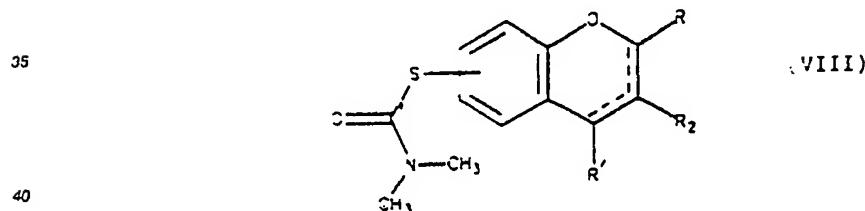
avec un composé de formule :



où R, R' et R₂ ont les significations indiquées ci-dessus, pour obtenir un composé de formule :

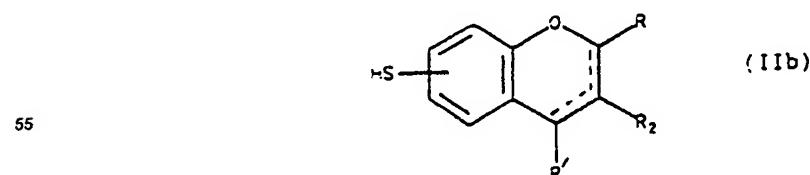


30 où R, R' et R₂ sont définis comme ci-dessus.
b) réarrangement du composé de formule VII ainsi obtenu par chauffage, pour obtenir un composé de formule :



45 où R, R' et R₂ sont définis comme indiqués ci-dessus et,
c) traitement du composé de formule VIII ainsi obtenu par un alcoolate métallique, de préférence le méthanolate de sodium ou de magnésium, dans un alcool inférieur en C₁-C₄, le diméthylformamide ou le dioxane, pour obtenir un composé de formule II où X = S.

13. Produit intermédiaire nouveau intervenant dans la synthèse des benzopyranone- β -D-thioxylosides de formule I où X représente l'atome de soufre selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par les composés de formule :



dans laquelle :

- l'un des substituants R ou R' représente un atome d'oxygène doublement lié au carbone cyclique et l'autre représente un groupe R₁,
- le symbole

5

représente une double liaison conjuguée au groupe CO représenté par l'un des substituants R ou R'.

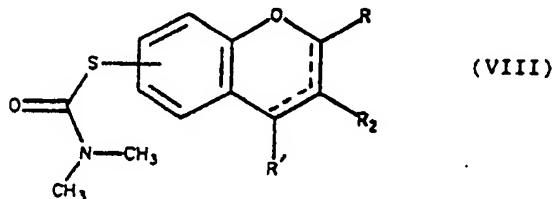
- R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe phényle, à l'exception du groupe 3-phényle quand R représente un atome d'oxygène doublement lié au carbone cyclique. R' représente l'atome d'hydrogène, le groupe SH est lié en position 7 et le symbole

15

représente une double liaison conjuguée au groupe CO représenté par le substituant R, R₁ et R₂ considérés ensemble, pouvant former avec le groupe benzopyranone auquel ils sont liés un groupe 7,8,9,10-tétrahydrodibenzo[b,d]pyran-6-one ou un groupe 1,2,3,4-tétrahydro-9H-xanthène-9-one.

- 20 14. Produit intermédiaire nouveau intervenant dans la synthèse des benzopyranone-β-D-thioxylosides de formule I où X représente l'atome de soufre selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par les composés de formule :

25



30

dans laquelle :

- R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyl en C₁-C₄, un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe phényle, R₁ et R₂ considérés ensemble, pouvant former avec le groupe benzopyranone auquel ils sont liés un groupe 7,8,9,10-tétrahydrodibenzo-[b,d]pyran-6-one ou un groupe 1,2,3,4-tétrahydro-9H-xanthène-9-one.
- 35 15. 2-éthyl-7-hydroxy-4H-1-benzopyran-4-one, en tant que produit intermédiaire intervenant dans la synthèse des composés de formule Ib.

40

45

50

55



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 90 40 2403

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
A	EP-A-0 290 321 (FOURNIER) * Revendications 1,6,7 *	1,10	C 07 H 17/07 C 07 H 17/075
	---		C 07 H 17/04
A,D	EP-A-0 133 103 (S.O.R.I.) * Page 1, ligne 11 - page 2, ligne 33 *	1,10	A 61 K 31/70 C 07 D 311/12
	---		C 07 D 311/14
A,D	EP-A-0 051 023 (S.O.R.I.) * Page 1, ligne 1 - page 2, ligne 33 *	1,10	C 07 D 311/16 C 07 D 311/18
	---		C 07 D 311/22
A	EP-A-0 130 833 (YAMANOUCHI) * Abrégé *	1,10	

A	EP-A-0 221 293 (PENNWALT) * Abrégé *	1,10	

A	FR-A-2 100 884 (BOEHRINGER) * Page 1, lignes 1-31 *	1,10	

X	BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT, vol. 34, 1901, pages 1693-1698; St.V. KOSTANECKI et al.: "Synthesen in der Chromongruppe" * Page 1697, lignes 4-11 *	15	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
	-----		C 07 H 17/00 A 61 K 31/00 C 07 D 311/00
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Exposant	
LA HAYE	16-01-1991	BRENNAN J.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons A : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrêté-plan technologique O : divulgation non écrite P : document intercalaire			